

B4



(19) **RU** (11) **2 095 353** (13) **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 251/12, 251/14, 251/22,**  
**251/18, A 61 K 31/53**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5052292/04, 24.07.1992

(30) Приоритет: 25.07.1991 GB 9116039.0

(46) Дата публикации: 10.11.1997

(56) Ссылки: Патент ЕПВ N 0356413, кл.С 07D 251/12, 1989. Патент Великобритании N 1053113, кл.С 21C 1982. Патент ЕПВ N 0246190, кл.С 07D 251/14, 1987. Патент Великобритании N 2133402, кл.С 07D 251/18 1984.

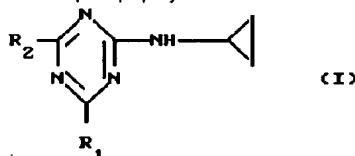
(71) Заявитель:  
ЮЦБ (ВЕ)

(72) Изобретатель: Беренд Ян Ван Келен[ND],  
Соло Голдстейн[ВЕ], Эрик Коссеман[ВЕ], Жан  
Гобер[ВЕ], Эрнст Вульферт[НО]

(73) Патентообладатель:  
ЮЦБ (ВЕ)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОПРОПИЛАМИНО-1,3,5-ТРИАЗИНЫ, ИХ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ, РАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ ИЛИ ИХ СОЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ НЕТОКСИЧНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новым циклопропиламино-1,3,5-триазинам и их солям общей формулы



в которой  $R_1$  - алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил;  $R_2$  - бис(2-гидроксиэтил)амино-, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-метокси-1-азетидинил, 3-оксо-1-азетидинил, морфолино-, 4-гидроксипиридино-, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S, S-диоксид-тиоморфолино-, 3-тиазолидинил.

С-оксид-3-тиазолидинил, S, S-диоксид-3-тиазолидинил или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1] окт-3-ил. Эти соединения пригодны для лечения расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, со старческими слабоумиями типа Альцгеймера и с любой эволюционирующей патологией узнавания, для лечения депрессии, беспокойства, расстройств настроения, воспалительных процессов и астмы. Изобретение относится к способам получения указанных соединений путем введения циклопропиламино группы или радикала  $R_2$  в 1,3,5-триазиновое кольцо; путем образования триазинового кольца из соответствующего N-циклогексилбигуанида; путем трансформации радикала  $R_2$  и фармацевтической композиции. 6с. и 6 з.п. ф-лы, 12 табл.

R U 2 0 9 5 3 5 3 C 1



(19) RU (11) 2 095 353 (13) C1  
(51) Int. Cl. 6 C 07 D 251/12, 251/14,  
251/22, 251/18, A 61 K 31/53

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

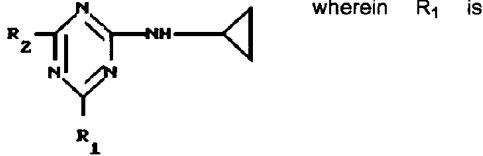
(21), (22) Application: 5052292/04, 24.07.1992  
(30) Priority: 25.07.1991 GB 9116039.0  
(46) Date of publication: 10.11.1997

(71) Applicant: JuTsB (BE)  
(72) Inventor: Berend Jan Van Kelen[ND], Solo Goldsteen[BE], Ehrlik Kosseman[BE], Zhan Gober[BE], Ernst Vul'fert[NO]  
(73) Proprietor: JuTsB (BE)

(54) SUBSTITUTED CYCLOPROPYLAMINO-1,3,5-TRIAZINES, OPTICAL ISOMERS THEREOF, RACENIC MIXTURES OR NON-TOXIC PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID ADDITION SALTS THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL ACTIVITY, METHOD OF PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.  
SUBSTANCE: present invention describes novel cyclopropylamine-1,3,5-triazines and salts thereof of general formula:



wherein R1 is alkyl, cycloalkyl or alkylcycloalkyl; R2 is bis (2-methoxyethyl)amino, 3-hydroxy-1-azetidinyl, 3-methoxy-1-acetyldinyl, oxo-1-azetidinyl, morpholino, 4-hydroxypiperidino, thiomorpholino-S-oxide-thiomorpholino, S,

S-dioxide thiomorpholino, 3-triazolino-S-oxide-3-thiazolidinyl, S,S-dioxide-3-thiazolidinyl or 8-oxazabicyclo (3.2.1) oct-3-yl. There compounds are useful for treatment of disorders associated with Alzheimer disease, with senile diseases of Alzheimer type or with any evolutionary pathology for treatment of depression, anxiety, mood disorder, inflammatory processes and asthma. Present invention describes methods of preparation of said compounds by introducing cyclopropylamino or R2 radical into 1,3,5-triazine ring by forming triazine ring from corresponding N-cyclopropylbiguanide by transformation of radical R2. Present invention also describes pharmaceutical composition. EFFECT: improved properties of the title compounds. 13 cl, 12 tbl

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

C  
1  
3  
5  
3  
5  
5  
5  
0  
0  
2  
R  
U

R U 2 0 9 5 3 5 3 C 1

Изобретение относится к новым замещенным циклопропиламино-1,3,5-триазинам, к их солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами, а также к способам их получения. Оно относится также к терапевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

Из заявки на японский патент N 25786/78 уже известны 2-трифторметил-1,3,5-триазины, имеющие в положении 4 среди прочих алкильный, замещенный или незамещенный алкиламино-, диалкиламино-, циклоалкиламино-, морфолино- или 4-алкил-1-пiperазинильный радикал, а в положении 6 те же самые радикалы, за исключением алкильного радикала. В соответствии с этой заявкой на патент эти соединения обладают успокаивающими и противосудорожными свойствами.

С другой стороны, в британском патенте N 1053113 описываются 1,2-дигидро-1-гидрокси-1,3,5-триазины, имеющие в положении 2 иминорадикал, замещенный, в случае необходимости, алкильным, алкенильным, циклоалкильным, фенильным или нафтильным замещенным, в случае необходимости, алкильным радикалом/радикалом; в положении 4 диалкиламино-, диалкениламино-, N-алкилалкениламино-, азидинильный, взетидинильный, пирролидинильный, пиперидино-, гексагидроазепинильный, гептаметилиенимино-, октаметилиенимино- или морфолинорадикал, причем каждый из указанных гетероциклов может быть замещен от одного до трех алкильными радикалами; и в положении 6 атом водорода или алкильный, алкенильный, алкосиалкильный, циклоалкильный, фенильный или нафтильный радикал, замещенный, в случае необходимости алкильным, аралкильным, алкиларалкильным, алкосиарапалкильным или галогенаралкильным радикалом. По этому патенту эти соединения являются антигептерензивными средствами, пригодными для лечения гипертонии и шоковых состояний; они также являются ингибиторами секреций и депрессорами центральной нервной системы. Эти соединения получаются путем окисления соответствующих 1,3,5-триазинов, имеющих те же самые заместители в положениях 2, 4 и 6. Однако в этом патенте не указывается, что промежуточные 1,3,5-триазины обладают какой-либо фармакологической активностью. Более того, этот патент не описывает никакого 1,3,5-триазина, замещенного циклопропиламинорадикалом.

Наконец, в заявке на европейский патент N 356413 на имя фирмы-заявителя описываются 2-амино-4-морфолино-6-пропил-1,3,5-триазины, в которых аминогруппа в положении 2 является замещенной различными радикалами, такими как, например, гидроксильный или гидроксиалкильный радикал. Эти соединения пригодны при лечении расстройств узнавания и поведения, связанных с возрастом и с синдромами сумасшествия, например, с такими, которые связаны с болезнью Альцгеймера. Однако в этой заявке на патент не описывают 1,3,5-триазины, замещенные

циклопропиламинорадикалом.

Продолжая свои исследовательские работы в этой области, заявитель в настоящее время обнаружил новые 1,3,5-триазины, замещенные

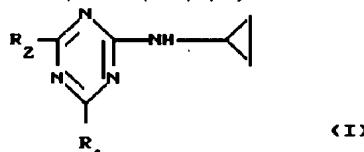
циклопропиламинорадикалом, которые обладают ценностными фармацевтическими свойствами и, в частности, способностью благоприятствовать обучению и ослаблять амнезирующий эффект, обусловленный холинергическим гипофункционированием, которое вызвано холинергическим антагонистом, например, скополамином. Холинергическая система широко задействована в явлениях запоминания и обучения. Так например, введение молодым пациентам антихолинергического средства, такого как скополамин, приводит к появлению недостатков памяти, подобных тем, которые наблюдаются у пожилых пациентов. Наоборот, холинергические средства, такие как физостигмин, способны преодолеть амнезию, обусловленную введением антихолинергических средств (S.D. Glick et al. Behavioral Biology, 7 (1972), 245-254; U. Schindler et al. Drug Develop. Res. 4 (1984), 567-576). Вот почему соединения по изобретению могут использоваться для лечения расстройств узнавания и поведения, связанных с возрастом и с синдромами сумасшествия. В частности, они находят применение при лечении расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, со старческим слабоумием типа Альцгеймера и с любой эволюционирующей патологией узнавания (C.G. Gottfries, Psychopharmacology, 86 (1985), 245-252; Gottfries, Neurobiology of Ageing, 4 (1983), 261-271).

Соединения по настоящему изобретению обладают также центральной серотонергической активностью, выявленной по способности, которую они имеют, вызывать у крыс особую стереотипию, обозначаемую обычно термином "дрожание мокрой собаки" (A.R. Green et D.J. Heal "Neuropharmacology of Serotonin", Ed. A. R. Green, Oxford Univ. Press, 1985, глава 12, с. 326-365). Известно, что серотонин играет важную роль в регулировании нейроэндокринной функции, которая может быть нарушена в таких патологиях, как депрессия, беспокойство и расстройства настроения. Уменьшение серотонергической активности связано с многочисленными изменениями настроения и с соматическими функциями, встречающимися у угнетенных пациентов (H.V. Meltzer et M.T. Lowy "Psychopharmacology: The Ghild Generation of Progress", Ed. H.V. Meltzer, Raven Press, New-York, 1987, глава 52, с. 513-520). Соединения по изобретению могут, следовательно, использоваться для лечения этих различных патологий, связанных с замедлением серотонергической активности. Кроме того, на периферийном уровне соединения по изобретению проявляют также бронхоспазмолитическую активность и активность, ингибирующую высвобождение медиаторов макроцитов в ходе анафилактической агрессии. Более того, соединения по изобретению потенциализируют эффект мышечного расслабления от  $\beta$ -адренергического агониста (например, изопреналина) на гладкой

RU 2095353 C1

мускулатуре, сокращаемой под действием гистамина, а также обладают противовоспалительной и противотековой активностью. Вот почему соединения по изобретению находят также применение при лечении воспалительных явлений и астмы, в частности, в качестве средства, альтернативного лечению теофилином или даже бронходилататорами, такими как  $\beta$ -симпатомиметические средства, о которых известно, что они при продолжительном введении вызывают десенсибилизацию  $\beta$ -адренергических рецепторов бронхов в такой степени, что делают бронхоспазм у хронических астматиков нечувствительным и необратимым к действию этих средств.

В частности, настоящее изобретение относится к новым замещенным циклопропиламино-1,3,5-триазинам, отвечающим общей формуле



где  $R_1$  алкильный радикал или циклоалкильный радикал, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним алкильным радикалом, предпочтительно одним или двумя алкильными радикалами, причем алкильные радикалы имеют от 1 до 3 атомов углерода, а циклоалкильный радикал имеет от 3 до 5 атомов углерода;

$R_2$  бис/2-гидроксизтил/амино-, 3-гидрокси-1-азетидинильный, 3-метокси-1-азетидинильный, 3-оксо-1-азетидинильный, морфолино-, 4-гидроксипеперидино-, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S,S-диоксид-тиоморфолино-3-тиазолидинильный, S-оксид-3-тиазолидинильный, S,S-диоксид-3-тиазолидинильный или 8-окса-3-азабицикло(3.2.1)окт-3-ильный радикал,

а также к их солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются циклопропиламино-1,3,5-триазины, отвечающие общей формуле I, в которой  $R_2$  представляет собой морфолино-, тиоморфолино- или S,S-диоксид-тиоморфорлинорадикал, а также их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

Особенно предпочтительными соединениями, соответствующими изобретению, являются:

2-цикlopропиламин-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триазин;

хлоргидрат-2-цикlopропил-4-цикlopропил амино-6-морфолино-1,3,5-триазина;

2-цикlobутил-4-цикlopропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин;

2-цикlopропил-4-цикlopропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин; и

2-цикlopропил-4-цикlopропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S,S-диоксид.

Настоящее изобретение относится также к солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами

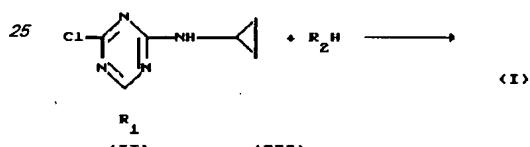
замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I. В качестве примеров фармацевтически приемлемых кислот можно указать минеральные кислоты, такие как хлороводородная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.д. кислоты, и органические кислоты, такие как уксусная, лимонная, винная, бензойная, салициловая, малиновая и т.д. кислоты.

Когда молекула содержит один или несколько асимметрических центров, то соединения с формулой I могут находиться либо в виде рацемической смеси, либо в виде того или иного энантиомера. Эти различные формы также входят в рамки настоящего изобретения.

Замещенные

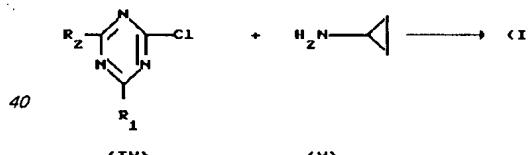
циклопропиламино-1,3,5-триазины, соответствующие настоящему изобретению, могут быть получены по тому или иному из следующих способов:

(a) проводят реакцию между хлор-цикlopропиламино-1,3,5-триазином формулы II и амино формулы  $R_2H$  (III) по уравнению



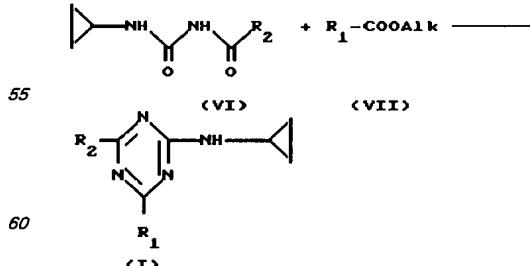
причем в этих формулах  $R_1$  и  $R_2$  имеют данные выше значения;

(b) проводят реакцию между хлор-1,3,5-триазином с формулой IV и циклопропиламином с формулой V по уравнению



причем в этих формулах  $R_1$  и  $R_2$  имеют приведенные выше значения;

(c) путем нагревания при температуре образования флегмы в течение нескольких часов в алифатическом спирте проводят реакцию между N-цикlopропилбигуанидом с формулой VI и алкиловым сложным эфиром с формулой VII в присутствии алкоголята щелочного металла по уравнению



причем в этих формулах  $R_1$  и  $R_2$  имеют приведенные выше значения, а Alk алкильный радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно этильный радикал;

C1 5 3 5 3 5 9 5 0 6 0 2 RU

(d) окисляют циклопропиламино-1,3,5-триазин с формулой I, в которой  $R_1$  имеет приведенное выше значение, а  $R_2$  тиоморфолино- или 3-тиазолидинильный радикал, чтобы получить циклопропиламино-1,3,5-триазины с формулой I, в которой  $R_2$  S-оксид-тиоморфолино-, S,

S-диоксид-тиоморфолино-,  
S-оксид-3-тиазолидинильный или S,  
S-диоксид-3-тиазолидинильный радикал.

Указанные выше способы (а) и (б) осуществляются путем нагревания при высокой температуре в течение нескольких часов в инертном растворителе, предпочтительно диоксане или изопропиловом спирте; обычно они проводятся при нагревании до температуры кипения используемого растворителя и в присутствии основания. Основание, используемое для захвата хлороводородной кислоты, которая выделяется в ходе реакции, может быть либо самим амином, применяемым в реакции, либо другим органическим основанием (например, триизопропиламином) или неорганическим основанием (например, карбонатом калия).

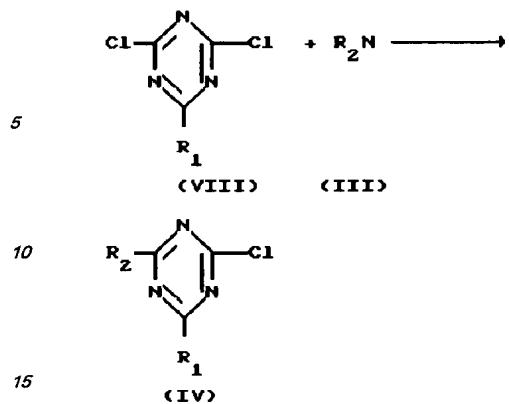
исходным (например, карбонатом калия). Исходные соединения с формулой II получают по обычным методам, проводят реакцию между 2,4-дихлор-6-R-1,3,5-триазином с формулой VIII и циклопропиламином с формулой V по уравнению

$$\begin{array}{c}
 \text{Cl} \quad \text{N} \\
 \text{N} \quad \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{Cl} \\
 \text{N} \quad \text{C}_6\text{H}_4 \\
 \text{R}_1 \\
 \text{(VIII)} \\
 \text{+ H}_2\text{N} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_4 \longrightarrow \text{(IX)}/
 \end{array}$$

причем в этих формулах  $R_1$  имеет приведенное выше значение.

Эта реакция обычно проводится при температуре, заключенной между  $-10^{\circ}\text{C}$  и температурой окружающей среды, в инертном растворителе, таком как хлороформ, и в присутствии неорганического или органического основания, такого как, например, карбонат калия, для захвата хлорводородной кислоты, которая выделяется в ходе реакции.

Что касается исходных соединений с формулой IV, то их также получают в соответствии с обычными методами, проводя реакцию между 2,4-дихлор-6-R-1,3,5-триазином с формулой VIII и амином с формулой  $R_2H$  (III) по уравнению



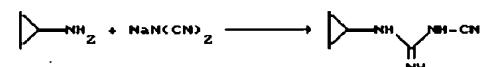
причем в этих формулах  $R_1$  и  $R_2$  имеют приведенные выше значения.

Эта реакция обычно проводится при температуре 0–20°C, в инертном растворителе, таком как хлороформ, и в присутствии основания, например карбоната калия.

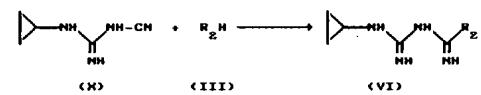
2,4-дихлор-6- $R_1$ -1,3,5-триазины с формулой VIII, используемые в качестве исходных реагентов, могут быть получены по способу (R. Hirt et al./*Helv. Chim. Acta*, 33 (1950), 1365-1369), который заключается в проведении реакции между цианурилхлоридом и подходящим магнийорганическим соединением с формулой  $R_1MgX$ , в которой  $R_1$  имеет приведенное выше значение, а  $X$  атом галогена, предпочтительно атом иода или брома.

Исходные соединения с формулой VI, используемые в способе (с), получаются в результате способа, включающего две стадии:

(1) реакция между циклопропиламином с формулой V и натриевой солью цианогуанидина с формулой IX для получения N-циано-N'-циклогексилпропилгуанидина с формулой X в соответствии с уравнением



(2) нагревание в инертной атмосфере в течение нескольких часов при температуре, близкой к  $160^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{N}$ -циано- $\text{N}'$ -циклогексилпропилгуанидина формулы  $\text{X}$  с амином формулы  $\text{R}_2\text{H}$  (III) для получения  $\text{N}$ -циклогексилпропилгуанида с формулой VI в соответствии с уравнением



причем в этих формулах  $R_2$  имеет приведенное выше значение.

Что касается способа (d), в ходе которого окисляют циклопропиламино-1,3,5-триазин с формулой I, замещенный тиоморфолино- или 3-тиазолидинильным радикалом, который получен по одному из способов (a), (b) или (c), то он приводит к образованию соответствующего S-оксида или S,S-диоксида в зависимости от экспериментальных условий, используемых для проведения

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

C  
1  
3  
5  
3  
5  
3  
C  
1

окисления. Это окисление обычно осуществляется при помощи пероксомоносульфата калия (поставляемого в торговлю под названием оксон:  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ). Когда реакция проводится при температуре 10–20 °C в присутствии от 1 до 2 моль оксона на моль соединения с формулой I, подлежащего окислению, то получают соединение S,S-диоксида. Напротив, если температура реакции поддерживается между -5 °C и +5 °C и если используют только около 0,5 моль оксона на моль соединения с формулой I, то получают соединение S-оксида.

Соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приимлемыми кислотами могут быть получены, исходя из замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по уже известным методам.

Последующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его.

Пример 1. Получение исходных 2,4-дихлор-6-R<sub>1</sub>-1,3,5-триазинов с формулой VIII.

#### 2,4-Дихлор-6-этил-1,3,5-триазин

К суспензии, содержащей один эквивалент цианурилхлорида в толуоле, прибавляют по капле 1,5 эквивалента этилмагнийбромида, растворенного в диэтиловом эфире (полученного при проведении реакции магния с этилбромидом), постоянно поддерживая температуру реакционной смеси между 10 и 15 °C. После прибавления эта смесь выдерживается при температуре окружающей среды в течение одного часа. Затем добавляют водный раствор, содержащий 1,5 эквивалента хлороводородной кислоты. Разделяют две фазы, сушат органическую фазу на сульфате натрия, потом удаляют растворитель при пониженном давлении. Очищают 2,4-дихлор-6-этил-1,3,5-триазин путем перегонки при пониженном давлении. Выход: 63% Температура кипения (T<sub>кип</sub>): 83 °C/17 мбар.

Тем же самым способом получают соединения, объединенные в табл. I.

Пример 2. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по способу (а).

А. Получение исходных хлор-циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой II.

#### 2-Хлор-4-циклопропиламино-6-метил-1,3,5-триазин (новое соединение)

К молярному раствору 2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазина в хлороформе, предварительно охлажденному до температуры -10 °C, прибавляют 1 моль циклопропиламина, растворенного в хлороформе. После прибавления дают смеси вернуться к температуре окружающей среды. Затем снова охлаждают смесь до температуры 0 °C, прибавляют к ней водный раствор, содержащий 1 моль карбоната калия. Продолжают перемешивание в течение 1-2 ч при температуре окружающей среды. Отделяют органическую фазу, сушат ее на сульфате натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывается в гексане. Получают таким образом 2-хлор-4-циклопропиламино-6-метил-1,3,5-триазин. Выход: 75% Температура плавления

(T<sub>пп</sub>): 117–119 °C.

Тем же самым способом получают следующие новые соединения:

#### 2-Хлор-4-циклопропиламино-6-этил-1,3,5-тиазин.

Остаток, полученный после выпаривания растворителя (выход неочищенного продукта: 100%), используется таким, как он есть, на следующей стадии.

#### 2-Хлор-4-циклопропиламино-6-н-пропил-1,

3,5-тиазин. Выход: 100% T<sub>кип</sub>: 125 °C/0,4 мбар.

#### 2-Хлор-4-циклопропиламино-6-изопропил-1,3,5-тиазин.

Это соединение перекристаллизовывается в гексане. Выход: 74% T<sub>пп</sub>: 79–80 °C.

#### 2-Хлор-4-циклопропил-6-циклопропиламин о-1,3,5-тиазин.

Это соединение перекристаллизовывается в гексане. Выход (рассчитанный, исходя из цианурилхлорида): 71,5% T<sub>пп</sub>: 66–67 °C.

#### 2-Хлор-4-циклобутил-6-циклопропиламино-1,3,5-тиазин.

Выход неочищенного продукта (рассчитанный, исходя из цианурилхлорида): 23% Продукт используется таким, как он есть, без другой очистки на следующей стадии.

#### 2-Хлор-4-цикlopентил-6-циклопропиламин о-1,3,5-тиазин.

Выход (неочищенного продукта): 100% Продукт в неочищенном виде используется таким, как он есть, на следующей стадии.

В. Получение циклопропиламино-1,3,5-тиазинов с формулой I.

#### 1 2-Циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-тиазин (соединение I)

К раствору, содержащему 43 г (0,163 моль) 2-хлор-4-циклопропиламино-6-н-пропил-1,3,5-тиазина в 300 мл диоксана, прибавляют, поддерживая при температуре окружающей среды, 45 мл (0,45) морфолина, растворенного в 200 мл диоксана. После прибавления нагревают смесь при температуре образования флегмы в течение одного-двух часов. Затем дают реакционной смеси вернуться к температуре окружающей среды и отфильтровывают осадок.

Концентрируют фильтрат и снова растворяют остаток в дихлорметане. Промывают раствор водой. Отделяют органическую фазу и сушат ее на сульфате натрия. Растворитель выпаривается при пониженном давлении. Остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент дихлорметан-этанол 98,5 : 1,5 (объем/объем)), а продукт окончательно перекристаллизовывается в диэтиловом эфире. Получают 36,2 г 2-циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-тиазина. Выход: 85% T<sub>пп</sub>: 104 °C.

Анализ для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O в рассчитано: C 59,29, H 8,04, N 26,59, найдено: C 59,20, H 8,15, N 26,43.

Тем же самым способом получают соединения, объединенные в табл. 2.

#### 2

#### 2-Циклопропиламино-4-метил-6-(8-окса-3-аза

бицикло /3,2,1/окт-3-ил)-1,3,5-тиазин (хлоргидрат) (соединение 9)

К суспензии, содержащей один эквивалент хлоргидрата 8-окса-3-азабицикло/3,2,1/октана в диоксане, прибавляют 2 эквивалента триэтиламина, растворенного в том же самом

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

растворителе. Затем добавляют 1 эквивалент 2-хлор-4-циклогексиламино-6-метил-1,3,5-триазина, растворенного в диоксане. Смесь нагревается при температуре образования флегмы в течение нескольких часов. Охлаждают до температуры окружающей среды и отфильтровывают осадок, который образуется. Выпаривают фильтрат при пониженном давлении и снова растворяют остаток в дихлорметане. Промывают раствор водой. Отделяют органическую фазу и сушат ее на сульфате натрия, потом выпаривают растворитель при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент дихлорметан-этанол 98:2 (объем/объем)). Хлоридрат 2-циклогексиламино-4-метил-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-1,3,5-триазина получается в результате прибавления одного эквивалента хлороводородной кислоты к свободному основанию в диэтиловом эфире. Выход: 63%  $T_{\text{пл}}$ : 220-223°C.

Анализ для  $C_{13}H_{19}N_5O \cdot HCl$  в  
рассчитано: C 52,44, H 6,77, N 23,52,  
Cl -11,92,  
найдено: C 52,40, H 6,74, N 23,43,  
Cl -11,84.

8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, используемый в качестве исходного реагента в этом примере, является известным соединением; он получается по методу F. H. News et al. (J. Chem. Soc. 1948, 155-158).

Там же самым способом получают соединения, объединенные в табл. 3.

Хлоридрат 3-азетидиона, используемый в качестве исходного реагента для синтеза соединения 17, является известным; он был получен по методу H. Baumann et al. (Helv. Chim. Acta 71, (1988), 1035).

3. а)

2-Циклопропил-4-циклогексиламино-6-тиомор фолино-1,3,5-триазин (соединение 18)

Смешивают 12,2 г 2-хлор-4-циклогексиламино-1,3,5-триазина (0,057 моль), 5,97 г тиоморфолина (0,057 моль) и 8 г карбоната калия (0,057 моль) в 100 мл изопропилового спирта и нагревают смесь при температуре 75-80°C в течение 2 ч. Охлаждают, отфильтровывают соли и выпаривают фильтрат досуха. Извлекают остаток посредством 200 мл дихлорметана, промывают раствор водой, сушат его на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Кристаллизируют полученный продукт в смеси этилацетат-гексан 1:2 (объем/объем) и получают 13,18 г 2-циклогексил-4-циклогексиламино-6-тиомор фолино-1,3,5-триазина. Выход: 83,5%  $T_{\text{пл}}$ : 133-134°C.

Анализ для  $C_{13}H_{19}N_5S$  в  
рассчитано: C 56,32, H 6,86, N 25,27, S 11,55,

найдено: C 56,06, H 6,93, N 24,90, S 11,40.

Там же самым способом получают следующие соединения:

б)

2-Циклопропил-4-циклогексиламино-6-тиомор фолино-1,3,5-триазин-S-оксид (соединение 19)

Выход: 13%  $T_{\text{пл}}$ : 167-168°C.

Анализ для  $C_{13}H_{19}N_5OS$  в  
рассчитано: C 53,24, H 6,48, N 23,89, S 10,92,

найдено: C 53,10, H 6,52, N 23,46, S 10,62.  
с)

2-Циклопропил-4-циклогексиламино-6-тиомор фолино-1,3,5-триазин-S,S-диоксид (соединение 20)

5 Выход: 17%  $T_{\text{пл}}$ : 178-179°C.

Анализ для  $C_{13}H_{19}N_5O_2S$  в  
рассчитано: C 50,49, H 6,15, N 22,65, S 10,36,

найдено: C 50,72, H 6,18, N 22,56, S 10,35.

д)

2-Циклопропил-4-циклогексиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин (соединение 21)

Выход: 61,2%  $T_{\text{пл}}$ : 110-111°C.

Анализ для  $C_{12}H_{17}N_5S$  в  
рассчитано: C 54,75, H 6,46, N 26,61, S 12,17,

найдено: C 54,83, H 6,46, N 26,68, S 12,30.

е)

2-Циклопропил-4-циклогексиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S,S-диоксид (соединение 22)

Выход: 35,6%  $T_{\text{пл}}$ : 142-143°C.

Анализ для  $C_{12}H_{17}N_5O_2S$  в  
рассчитано: C 48,81, H 5,76, N 23,73, S 10,87,

найдено: C 49,11, H 6,78, N 23,69, S 10,96.

25 Хлоридрат тиазолидин-1,1-диоксида, используемый в качестве исходного реагента для синтеза приведенного выше соединения 22, получается в результате способа, включающего три стадии:

30 а) N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин  
К раствору, содержащему 8,9 г (0,1 моль) тиазолидина в 50 мл диоксана и 50 мл воды, прибавляют по капле раствор, содержащий 24 г (0,11 моль) дикарбоната ди-трет-бутила в 50 мл диоксана, поддерживая значение pH между 10 и 10,5 путем добавления натрового щелока. Перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Отфильтровывают образовавшиеся соли и выпаривают органический растворитель при пониженном давлении. Экстрагируют водянистый остаток дихлорметаном (2•50 мл), декантируют, сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток очищается в результате перегонки при пониженном давлении. Получают 16,3 г N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидина. Выход: 86,2%  $T_{\text{кип}}$ : 56-57°C/6,7 мбар.

б)

N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диоксид

50 Прибавляют по капле при температуре окружающей среды раствор, содержащий 30,7 г (0,05 моль) оксона (2KHSO<sub>5</sub>•KHSO<sub>4</sub>•K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) в 300 мл воды, к раствору, содержащему 7,3 г (0,0385 моль) N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидина в 100 мл дихлорметана и 200 мл метанола.

Перемешивают смесь при температуре 20°C в течение 24 ч, потом добавляют 500 мл воды, экстрагируют дихлорметаном (3•200 мл), сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток кристаллизируют в 300 мл изопропилового эфира. Получают 6,58 г N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диоксида. Выход: 74,4%  $T_{\text{пл}}$ : 106-107°C.

Анализ для  $C_8H_{15}NO_4S$  в

1  
C  
3  
5  
6  
0  
c  
U  
R

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

рассчитано: С 43,44, Н 6,79, N 6,33, S 14,48.  
найдено: С 43,52, Н 6,78, N 6,33, S 14,36.  
с) Хлоргидрат тиазолидин-1,1-диоксида  
Смешивают 1,8 г (0,0081 моль)  
N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диокс  
ида и 50 мл 2н. раствора хлороводородной  
кислоты в дистилловом эфире. Перемешивают  
полученную суспензию при температуре 20°C  
в течение 6 ч, потом оставляют в покое на 48  
ч. Осадок белого цвета хлоргидрата  
тиазолидин-1,1-диоксида отфильтровывается,  
промывается в дистилловом эфире и сушится.  
Получают таким образом 0,83 г продукта.  
Выход: 65,3% Т<sub>пл</sub>: 173-174°C.

Анализ для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S HCl в  
рассчитано: С 22,86, Н 5,08, N 8,89,  
найдено: С 23,29, Н 5,01, N 8,69.

Пример 3. Получение  
циклогексиламино-1,3,5-триазинов с  
формулой I по способу (b).

А. Получение исходных  
хлор-1,3,5-триазинов с формулой IV.

2-Хлор-4-циклогексил-6-морфолино-1,3,5-  
триазин

К раствору, содержащему 5,7 (0,03 моль)  
2,4-дихлор-6-циклогексил-1,3,5-триазина в 50  
мл хлороформа и охлажденному до  
температуры 3 °C, прибавляют за 30 мин  
раствор, содержащий 2,61 г (0,03 моль)  
морфолина в 20 мл хлороформа. Дают  
температуру смеси подняться до примерно  
10 °C, потом снова охлаждают до 5°C и  
прибавляют по капле раствор, содержащий  
4,14 г (0,03 моль) карбоната калия в 15 мл  
воды. Затем перемешивают смесь при  
температуре окружающей среды в течение 2  
ч. Прибавляют 30 мл воды и отделяют  
органическую фазу. Промывают раствор  
водой, сушат на сульфате натрия и  
выпаривают растворитель при пониженном  
давлении. Остаток очищается методом  
хроматографии на кремнеземе  
(элюент-дихлорметан-тилацетат - 96,5:3,5  
(объем/объем)), а затем  
перекристаллизовывается в гексане.  
Получают таким образом 5,5 г  
2-хлор-4-циклогексил-6-морфолино-1,3,5-три-  
азина. Выход: 76,2% Т<sub>пл</sub>: 99-100°C.

Анализ для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Cl N<sub>4</sub>O в  
рассчитано: С 49,89, Н 5,41, N 23,28, Cl 14,76.

найдено: С 49,91, Н 5,44, N 23,06, Cl 14,46.  
В. Получение  
циклогексиламино-1,3,5-триазинов с  
формулой I.

2-Циклогексил-4-циклогексиламино-6-мо-  
рфолино-1,3,5-триазин

К раствору, содержащему 5,1 г (0,021  
моль)  
2-хлор-4-циклогексил-6-морфолино-1,3,5-три-  
азина в 50 мл диоксана, прибавляют при  
температуре окружающей среды 2,85 г (0,050  
моль) циклогексиламина, растворенного в 20  
мл диоксана. Нагревают смесь при  
температуре образования флегмы в течение  
5 ч. Затем выпаривают растворитель при  
пониженном давлении и растворяют остаток в  
50 мл дихлорметана и 50 мл воды. Отделяют  
органическую фазу, сушат на сульфате  
натрия и выпаривают растворитель при  
пониженном давлении. Остаток  
кристаллизируют на холода в гексане.  
Получают 5,22 г продукта. Этот продукт

образует хлоргидрат в смеси  
этанол-диэтиловый эфир. Получают 5,1 г  
хлоргидрата  
2-циклогексил-4-циклогексиламино-6-морфо-  
лино-1,3,5-триазина, который идентичен  
соединению 3, полученному в примере 2.B.1.  
Выход: 81,7% Т<sub>пл</sub>: 183-184°C (ацетонитрил).

Анализ для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O HCl в  
рассчитано: С 52,44, Н 6,72, N 23,53,  
Cl 11,93.  
найдено: С 52,46, Н 6,73, N 23,44,  
Cl 11,89.

Пример 4. Получение  
циклогексиламино-1,3,5-триазинов с  
формулой по способу (c).

А. N-Циано-N'-циклогексилгидуанидин

Приготавливают суспензию, содержащую  
9,36 г (0,1 моль) хлоргидрата  
циклогексиламина и 8,9 г (0,1 моль)  
натриевой соли цианогидуанидина в 100 мл  
n-бутанола и 8 мл воды. Нагревают смесь при  
температуре образования флегмы в течение  
2 ч. Фильтруют суспензию и промывают  
фильтрующий слой на фильтре при помоши  
100 мл n-бутанола. Фильтрат выпаривается  
при пониженном давлении. Остаточное  
жидкое масло извлекается в 300 мл  
ацетонитрила. Доводят до температуры  
образования флегмы, фильтруют в горячем  
виде и промывают фильтрующий слой на  
фильтре ацетонитрилом. Выпаривают  
фильтрат и медленно кристаллизируют  
полученное жидкое масло. Получают 7,7 г  
N-циано-N'-циклогексилгидуанидина. Выход:

62% Т<sub>пл</sub>: 106°C (изопропиловый спирт  
дистилловый эфир).

Анализ для C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub> в  
рассчитано: С 48,37, Н 6,49, N 45,13,  
найдено: С 48,40, Н 6,50, N 45,14.

В. Получение исходных

N-циклогексилгидуанидов с формулой VI.

1.  
N-имино(циклогексиламино)метил-4-морфо-  
лин-карбоксимидамид (хлоргидрат)

Нагревают смесь, содержащую 4,0 г (32,3  
ммоль) N-циано-N'-циклогексилгидуанидина и  
3,98 (32,3 ммоль) хлоргидрата морфолина,  
при температуре 160°C в атмосфере азота в  
течение 2,5 ч. Растворяют полученную  
твердую массу в 200 мл изопропилового  
спирта при кипячении. Фильтруют в горячем  
виде и концентрируют фильтрат до появления  
сuspензии с твердыми частицами. Охлаждают  
затем смесь до обычной температуры и  
прибавляют 200 мл дистиллового эфира.  
Продукт реакции кристаллизируется.

Фильтруют, промывают продукт в дистилловом  
эфире и сушат. Получают 6,8 г хлоргидрат  
N-имино(циклогексиламино)метил-4-морфо-  
лин-карбоксимидамида. Выход: 85% Т<sub>пл</sub>:

195-196°C.

Анализ для C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O HCl в  
рассчитано: С 43,63, Н 7,32, N 28,27,

Cl 14,21.  
найдено: С 43,60, Н 7,35, N 27,93,  
Cl 14,18.

2.  
N-имино(циклогексиламино)метил-4-тиомор-  
фолин-карбоксимидамид-S, S-циоксида  
(хлоргидрат)

Это соединение было получено, как и  
предыдущее соединение, при проведении  
реакции хлоргидрата

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
687  
688  
689  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
698  
699  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
788  
789  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
888  
889  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
898  
899  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
978  
979  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
987  
988  
988  
989  
989  
990  
991  
992  
993  
993  
994  
994  
995  
995  
996  
996  
997  
997  
998  
998  
999  
999  
1000  
1000  
1001  
1001  
1002  
1002  
1003  
1003  
1004  
1004  
1005  
1005  
1006  
1006  
1007  
1007  
1008  
1008  
1009  
1009  
1010  
1010  
1011  
1011  
1012  
1012  
1013  
1013  
1014  
1014  
1015  
1015  
1016  
1016  
1017  
1017  
1018  
1018  
1019  
1019  
1020  
1020  
1021  
1021  
1022  
1022  
1023  
1023  
1024  
1024  
1025  
1025  
1026  
1026  
1027  
1027  
1028  
1028  
1029  
1029  
1030  
1030  
1031  
1031  
1032  
1032  
1033  
1033  
1034  
1034  
1035  
1035  
1036  
1036  
1037  
1037  
1038  
1038  
1039  
1039  
1040  
1040  
1041  
1041  
1042  
1042  
1043  
1043  
1044  
1044  
1045  
1045  
1046  
1046  
1047  
1047  
1048  
1048  
1049  
1049  
1050  
1050  
1051  
1051  
1052  
1052  
1053  
1053  
1054  
1054  
1055  
1055  
1056  
1056  
1057  
1057  
1058  
1058  
1059  
1059  
1060  
1060  
1061  
1061  
1062  
1062  
1063  
1063  
1064  
1064  
1065  
1065  
1066  
1066  
1067  
1067  
1068  
1068  
1069  
1069  
1070  
1070  
1071  
1071  
1072  
1072  
1073  
1073  
1074  
1074  
1075  
1075  
1076  
1076  
1077  
1077  
1078  
1078  
1079  
1079  
1080  
1080  
1081  
1081  
1082  
1082  
1083  
1083  
1084  
1084  
1085  
1085  
1086  
1086  
1087  
1087  
1088  
1088  
1089  
1089  
1090  
1090  
1091  
1091  
1092  
1092  
1093  
1093  
1094  
1094  
1095  
1095  
1096  
1096  
1097  
1097  
1098  
1098  
1099  
1099  
1100  
1100  
1101  
1101  
1102  
1102  
1103  
1103  
1104  
1104  
1105  
1105  
1106  
1106  
1107  
1107  
1108  
1108  
1109  
1109  
1110  
1110  
1111  
1111  
1112  
1112  
1113  
1113  
1114  
1114  
1115  
1115  
1116  
1116  
1117  
1117  
1118  
1118  
1119  
1119  
1120  
1120  
1121  
1121  
1122  
1122  
1123  
1123  
1124  
1124  
1125  
1125  
1126  
1126  
1127  
1127  
1128  
1128  
1129  
1129  
1130  
1130  
1131  
1131  
1132  
1132  
1133  
1133  
1134  
1134  
1135  
1135  
1136  
1136  
1137  
1137  
1138  
1138  
1139  
1139  
1140  
1140  
1141  
1141  
1142  
1142  
1143  
1143  
1144  
1144  
1145  
1145  
1146  
1146  
1147  
1147  
1148  
1148  
1149  
1149  
1150  
1150  
1151  
1151  
1152  
1152  
1153  
1153  
1154  
1154  
1155  
1155  
1156  
1156  
1157  
1157  
1158  
1158  
1159  
1159  
1160  
1160  
1161  
1161  
1162  
1162  
1163  
1163  
1164  
1164  
1165  
1165  
1166  
1166  
1167  
1167  
1168  
1168  
1169  
1169  
1170  
1170  
1171  
1171  
1172  
1172  
1173  
1173  
1174  
1174  
1175  
1175  
1176  
1176  
1177  
1177  
1178  
1178  
1179  
1179  
1180  
1180  
1181  
1181  
1182  
1182  
1183  
1183  
1184  
1184  
1185  
1185  
1186  
1186  
1187  
1187  
1188  
1188  
1189  
1189  
1190  
1190

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

тиоморфолин-1,1-дикосида (британский патент N 874519) с N-циано-N'-циклогипилгидином при температуре 160°C в течение 6 ч. Выход: 58,4% Полученный продукт, который является чистым на 90% (хроматография), используется таким, как он есть, в последующей реакции.

С. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I.

1. 2-Циклопропиламино-4-/1-метилциклогипил-/6-морфолино-1,3,5-триазин (соединение 24)  
Растворяют 0,48 г (20 ммоль) натрия в 20 мл безводного этанола. Прибавляют этот раствор к раствору, содержащему в этаноле 2,48 г (10 ммоль) хлоргидрата N-имино(циклогипиламино)метил-/морфолинкарбоксимидамида, потом к смеси еще прибавляют 2,82 г (22 ммоль) 1-метилциклогипанкарбоксилата этила. Затем нагревают смесь при температуре образования флегмы в атмосфере азота в течение 88 ч. Охлаждают, выпаривают спирт при пониженном давлении, а остаток снова растворяют в 50 мл воды и 200 мл дихорметана. Отделят водную фазу, промывают дважды органическую фазу при помощи 50 мл воды и сушат на сульфате магния. Выпаривают растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовывают остаток в смеси петролейный эфир-дихорметан 1:1 (объем/объем). Получают 0,49 г 2-циклогипиламино-4-/1-метилциклогипил-/6-морфолино-1,3,5-триазина. Выход: 17% Тпл: 94-95°C.

Анализ для  $C_{14}H_{21}N_5O$  в  
расчитано: C 61,06, H 7,69, N 25,44,  
найдено: C 61,15, H 7,66, N 25,56.

Тем же самым способом получают следующие соединения:

2. 2-Циклопропиламино-4-/2-метилциклогипил-/6-морфолино-1,3,5-триазин (хлоргидрат) (соединение 25). Время нагревания: 62 ч. Выход: 38,7% Тпл: 177-178°C.

Анализ для  $C_{14}H_{21}N_5O \cdot HCl$  в  
расчитано: C 53,93, H 7,06, N 22,47,  
Cl 11,40,  
найдено: C 54,01, H 7,14, N 22,19,  
Cl 11,27.

3. 2-Циклобутил-4-циклогипиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (хлоргидрат) (соединение 26). Время нагревания: 18 ч. Выход: 39% Тпл: 220-225°C (с разложением).

Анализ для  $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot HCl$  в  
расчитано: C 46,73, H 6,12, N 19,47, S 9,87, Cl 8,90,  
найдено: C 46,24, H 6,02, N 19,14, S 9,78, Cl 8,70.

4. 2-Циклопропиламино-4-(2-метилциклогипил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 27). Время нагревания: 27 ч. Выход: 93,9% Тпл: 180-182°C.

Анализ для  $C_{14}H_{21}N_5O_2S$  в  
расчитано: C 52,01, H 6,50, N 21,67, S

9,91.  
найдено: C 51,00, H 6,54, N 21,36, S 9,89.  
5.

2-Циклопропиламино-4-(2,2-диметилциклогипил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 28). Время нагревания: 6 дней. Выход: 40,1% Тпл: 170-172°C.

Анализ для  $C_{15}H_{23}N_5O_2S$  в  
расчитано: C 53,41, H 6,82, N 20,77, S 10 9,50.

найдено: C 54,02, H 6,86, N 20,88, S 9,39.  
6.

2-Циклопропиламино-4-(2-н-пропилциклогипил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 29). Время нагревания: 20 ч в автоклаве при температуре 110°C. Выход: 28,7% Тпл: 148-149°C.

Анализ для  $C_{16}H_{25}N_5O_2S$  в  
расчитано: C 54,70, H 7,12, N 19,84,  
найдено: C 54,71, H 7,10, N 20,05.

Пример 5. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по способу (d).  
A.

25 2-Циклопропил-4-циклогипиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 22). К раствору, содержащему 6,58 г (0,025 моль) 2-циклогипил-4-циклогипиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазина (соединение 21) в 75 мл дихорметана и 150 мл метанола, прибавляют по капле при температуре 10-15°C раствор, содержащий 30,7 г (0,05 моль) оксона ( $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ ) в 75 мл воды. Перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч, потом прибавляют еще 3 г оксона, растворенного в 10 мл воды, и поддерживают перемешивание в течение 2 ч. Прибавляют 200 мл воды, экстрагируют дихорметаном (3•100 мл), отделяют и сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент: дихорметан-этанол 98: 2 (объем/объем)). Получают 3 г 2-циклогипил-4-циклогипиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S, S-диоксида, идентичного соединению, полученному в примере 2.В.3.е. Выход: 40,7% Тпл: 142-143°C (этилацетат-гексан).

B.  
50 2-Циклопропил-4-циклогипиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S-оксид (соединение 23). К охлажденному до температуры 0°C раствору, содержащему 11,85 г (0,045 моль) 2-циклогипил-4-циклогипиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазина (соединение 21) в 150 мл дихорметана и 300 мл метанола, прибавляют по капле, не превышая температуры 5°C, раствор, содержащий 15,35 г (0,025 моль) оксона в 150 мл воды. Затем еще перемешивают смесь при температуре 5°C в течение 30 мин. Отфильтровывают осадок из минеральных солей на Гифло-целе. Удаляют органическую фазу путем декантации, разбавляют водную фазу посредством 400 мл воды и экстрагируют ее дихорметаном (2•200 мл). Сушат

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Извлекают остаток после выпаривания в 100 мл дихлорметана, фильтруют и концентрируют. Получают первую партию массой 2,83 г твердого продукта. Подщелачивают водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном (3•100 мл), сушат органическую фазу на сульфате натрия и удаляют растворитель. Получают таким образом 8,41 г твердого остатка (вторая партия). Обе партии объединяются и очищаются методом хроматографии на кремнеземе (элюент:дихлорметан-этанол 93:3 (объем/объем)). Получают 7,66 г 2-циклогексил-4-циклогексиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин -S-оксида, закристаллизованного в смеси этилацетат-гексан (1:3 объем/объем). Выход: 61% T<sub>пл.</sub>: 136-137°C.

Анализ для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS в  
рассчитано: C 51,61, H 6,09, N 25,03, S 11,47.

найдено: C 51,79, H 6,10, N 26,09, S 11,50.

Как было указано выше, замещенные циклогексиламино-1,3,5-триазины с формулой I, а также их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами обладают способностью исправлять эффекты гипофункционирования холинергической системы и имеют тем самым активность, благоприятную для процессов, связанных с памятью. Кроме того, они обладают центральной серотонергической и бронхоспазмолитической активностью; они противодействуют высвобождению медиаторов мастоцитов, имеют противовоспалительную и противоотечную активность и потенциализируют влияние β-адренергического агониста на мышечное расслабление.

Описанные ниже фармакологические испытания выявляют эти различные благоприятные свойства.

1. Влияние на процессы, связанные с памятью.

Соединения по настоящему изобретению изучались с целью выявления, с одной стороны, их способности благоприятствовать обучению, выражаемой уменьшением числа опытов, необходимых для достижения предопределенного критерия, и, с другой стороны, их способности противодействовать амнезии, вызываемой введением скополамина.

Для этого использовали метод пассивного уклонения с многочисленными испытаниями. Этот метод хорошо известен для оценки эффектов, оказываемых соединением на память и обучение (A. Fine et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 (1985), 5227-5230).

Тест выполняется на самцах крыс Sprague-Dawley (160-200 г), которые в ходе эксперимента содержатся в стандартных клетках. Используемое устройство представляет собой прозрачную клетку с квадратным основанием (сторона 35 см, высота 25 см), оборудованную сетчатым настилом, на который может подаваться электрический ток. Изолирующий коврик (10•17 см) из каучука помещается на настил в одном из углов клетки.

Для того чтобы оценить, способно ли соединение благоприятствовать обучению,

существуют следующий опыт.

Каждое животное помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, которое животное затрачивает, чтобы решиться покинуть это положение для обследования клетки. Спустя 20 с после обследования животное получает электрический удар (продолжительностью 3 с) по лапам, вызывающий реакцию бегства. Крыса немедленно удаляется из устройства и размещается в своей исходной клетке. Повторяют этот эксперимент до того момента, когда животное остается, по меньшей мере 180 с на каучуковом коврике, чтобы избежать электрического удара.

Обучение выражается в виде среднего числа опытов, необходимых для достижения времени пребывания на коврике величиной 180 с.

Время пребывания величиной 180 с на каучуковом коврике рассматривается как максимальный результат, подлежащий осуществлению животным для избежания электрического удара. Крысы, которые пребывают в течение этого времени на коврике, приобрели рефлекс уклонения и помещаются в свою исходную клетку, не получая электрического удара.

Для того чтобы оценить, способно ли соединение благоприятствовать закреплению памяти во времени, осуществляют следующий эксперимент. Каждое животное подвергается четырем испытаниям в моменты времени: 0, 4, 24 и 28 ч. В первом испытании (время 0) животное помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, которое оно затрачивает, чтобы решиться покинуть это положение для обследования клетки. Спустя 20 с после обследования крыса получает электрический удар (продолжительностью 3 с) по лапам, вызывающий реакцию бегства. Крыса немедленно удаляется из устройства и размещается в своей исходной клетке. В ходе трех последующих опытов (времена: 4, 24 и 28 ч) животное снова помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, затрачиваемое, чтобы покинуть это положение. Как только четыре лапы животного оказываются на сетке, оно получает электрический удар и оно немедленно удаляется из устройства.

В начале эксперимента крысы делятся на 4 однородные группы по 15 животных. За тридцать минут до каждого испытания каждая группа животных подвергается определенной обработке:

группа 1 получает внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора;  
группа 2 получает внутрибрюшинную инъекцию испытываемого соединения;  
группа 3 получает внутрибрюшинную инъекцию 0,5 мг скополамина; и  
группа 4 получает внутрибрюшинную инъекцию 0,5 мг скополамина и внутрибрюшинную инъекцию испытываемого соединения одновременно.

Группы 1 и 2 используются в первом эксперименте (обучение), а группы 3 и 4 во втором эксперименте (закрепление памяти).

Результаты, полученные в этом тесте для соединений по изобретению, приводятся в табл. 4. В этой таблице указывают соединение, подвергнутое испытанию (колонка 1), и дозу, вводимую

1  
C  
3  
5  
3  
5  
6  
0  
2  
U

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

внутрибрюшинным путем и выражаемую в мг/кг (колонка 2).

В колонках 3 и 4 приводятся результаты, полученные в опыте, используемом для оценки обучения. Цифры указывают среднее число опытов, необходимых для того, чтобы контролльное животное (группа 1) и животное, обработанное соединением (группа 2), научились бы пребывать в течение 180 с на каучуковом коврике, чтобы избежать электрического удара. Результаты были проанализированы по критерию Стьюдента.

В колонках 5-12 приводятся результаты, полученные в эксперименте, используемом для оценки закрепления памяти. В колонках 5-8 цифры представляют средние времена пребывания, наблюдаемые соответственно в моменты времени 0, 4, 24 и 28 ч, для животных из группы 3, обработанных только скополамином, а в колонках 9-12 находятся соответствующие цифры для животных из группы 4, обработанных одновременно скополамином и изучаемым соединением (с дозой, указанной во второй колонке). Благоприятное влияние соединения на противодействие амнезии, вызываемой скополамином, доказывается увеличением времени пребывания на коврике в каждом наблюдении. Наблюдаемые различия анализируются статистически по методу Mann-Whitney.

Из этой таблицы следует, что соединение по изобретению благоприятствует приобретению рефлекса уклонения: среднее число опытов, необходимых для достижения предопределенного критерия (время максимального пребывания величиной 180 с на коврике), является менее высоким для обработанных животных (колонка 4), чем для контрольных животных (колонка 3);

амнезирующий эффект скополамина является очень заметным: видно, что время пребывания животных из группы 3 (колонки 5-8) является явно меньшим, чем 180 с, которые достигаются свидетелями после среднего числа опытов (колонка 3); и в этих условиях очень явным является благоприятное влияние соединений по изобретению для противодействия амнезирующему эффекту скополамина: животные из группы 4, обработанные одновременно скополамином и соединением по изобретению, имеют времена пребывания (в каждом наблюдении) значительно более высокие, чем животные из группы 3, обработанные только скополамином (сравните результаты колонки 5 с результатами колонки 9, 6 с 10 и т.д.);

физостигмин оказывает благоприятный эффект, противодействующий амнезирующему эффекту скополамина, который подобен эффекту соединений по изобретению, но при дозе, имеющей побочные эффекты и очень близкой к токсичной дозе, что не имеет места для соединений по изобретению.

## 2. Серотонергическая активность.

Уменьшение серотонергической активности находилось в корреляции с появлением эффективных расстройств, таких как депрессия и беспокойство. Инъекция крысам серотонина или 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), агониста серотонина, вызывает у этих животных

припадочные сотрясения головы, шеи и туловища, которые напоминают содрогания мокрой собаки, которая отряхивается. Это поведение называется "дрожание мокрой собаки" (ДМС) и используется в качестве модели для выявления аминергических и, в частности, серотонергических свойств, которые обнаруживаются у антидепрессантов (Р. Bedard et C.J. Ruscok, *Neuropharmacology* 16 (1977), 663-670).

Испытание проводится утром на самцах крыс Sprague-Dawley ( $\pm$  180 г), разбитых накануне на группы по 8 животных в клетках пребывания.

Клетка, используемая для испытаний, представляет собой прозрачную камеру размером 12 x 24 x 30 см высотой, дно которой покрыто слоем песка.

Испытываемые соединения, растворенные либо в физиологическом растворе, либо в цитратном буферном растворе с pH 5, вводятся внутрибрюшинным путем с дозой, различной для каждой обрабатываемой группы. Контрольные группы получают внутрибрюшинную инъекцию того же самого растворителя (либо физиологического раствора, либо цитратного буферного раствора). После введения продукта животные немедленно помещаются в клетку для испытаний группами по четыре крысы одновременно, и после периода привыкания продолжительностью 10 мин подсчитывают число сотрясений (ДМС), которые происходят в течение 30 мин.

Рассчитывают средние значения результатов и анализируют статистически по методу Mann-Whitney.

В приведенной ниже табл. 5 даются средние значения числа сотрясений, полученного для соединений по изобретению, введенных внутрибрюшинным путем с указанными дозами (выраженными в мг/кг).

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению вызывают у крыс поведения "дрожание мокрой собаки", сравнимые с поведением, вызываемым инъекциями серотонергического агониста, такого как 5-ГТФ, в присутствии карбидопы, но при явно более слабых дозах.

### 3. Бронхоспазмолитическая активность.

Эта активность определялась у морских свинок Dunkin-Hartley по методу H. Konzett et R. Roessler (Naunyn Schmiedebergs Arch exp Path Pharmacol 195 (1940), 71-74) и сравнивалась с активностью теофиллина.

Аnestезированная (уретан) и парализованная (галламин) морская свинка находится под искусственным дыханием. Регистрируется эндотрахеальное давление. Повторяющиеся спазмы бронхов вызываются последовательными (каждые 5 мин) внутривенными инъекциями соответственно серотонина, гистамина или ацетилхолина с дозой, способной вызывать увеличение эндотрахеального давления от 20 до 50 см водяного столба.

Подлежащее испытанию соединение также вводится внутривенным путем за две минуты до введения спазмолегена, а затем в виде 3-4 кумулятивных доз в возрастающих количествах с интервалом 15 мин. Используют 6 животных на одно испытываемое соединение и на один спазмолеген.

В приведенной ниже табл. 6 представлены

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

дозы продуктов ( $D_{I50}$  в мкмоль/кг), которые ингибируют на 5% (в среднем на одну группу животных) вызванные бронхоспазмы.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению проявляют значительную бронхоспазмолитическую активность по отношению к бронхоспазмам, вызванным соответственно серотонином, гистамином или ацетилхолином.

#### 4. Противовоспалительная и противоотечная активность.

Реакция между растворимым антигеном и антителами в организме может привести к острой воспалительной реакции, сопровождаемой высвобождением гистамина, изменением проницаемости сосудов и образованием местного отека.

Целью теста "противоположный пассивный феномен Артюса" (ППФА) является выявление противовоспалительных свойств соединения по отношению к подошвенному отеку, вызванному экспериментально посредством иммунных комплексов у крыс Sprague-Dawley (P.J.Bailey et A. Sturm, Biochem. Pharmacol. 32 (1983), 475).

Для этого вызывают реакцию Артюса путем подподошвенного введения 0,1 мл гетерологичной противодействующей антиовальбуминовой сыворотки в правую заднюю лапу и путем одновременной внутривенной инъекции 1 мл/кг овальбумина (25 мг/мл). Испытываемое соединение вводится внутривенным путем за 30 с до вызвания реакции Артюса с по меньшей мере 3 различными дозами. Используют группу из 6 крыс на одну дозу испытываемого соединения.

Объем лапы измеряется путем плетизометрии до реакции Артюса и спустя 3-5 ч после вызвания реакции Артюса как у контрольных животных, так и у обработанных животных.

Влияние соединения на уменьшение отека для каждой дозы и в каждый момент измерения (3 и 5 ч) выражается в от отека, наблюдалого у контрольных животных.

В приведенном ниже табл. 7 даются дозы продуктов ( $D_{I30}$  в мкмоль/кг), которые ингибируют на 30% (в среднем на группу животных) объем отека, наблюдалого у контрольных животных.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению обладают противовоспалительной и противоотечной активностью, явно превышающей аналогичную активность теофиллина.

#### 5. Ингибиование анафилактического высвобождения гистамина.

Этот тест имеет двойную цель: с одной стороны, оценить "in vitro" ингибирующее действие вещества на анафилактическое высвобождение гистамина, вызываемое дегрануляцией mastоцитов в легких у морских свинок, и, с другой стороны, выявить возможный эффект потенциализации (синергизм/ингибиющей активности  $\beta$ -адренергического агониста, например изопреналина, в отношении того же самого высвобождения гистамина (E.S.K Assen et H.O. Scluld, Jut Arch Allergy, 40 (1971), 576-589).

Используют морских свинок Dunkin-Hartley, которые сначала пассивно сенсибилизируют внутривенной инъекцией 1 мл изологичной

антивальбуминовой сыворотки. Затем спустя двадцать четыре часа после инъекции легкие подвергаются перфузии буферным раствором Тирода для удаления крови, потом извлекаются и разрезаются на слои через 1 мм. Эти слои распределяются по пробиркам (по 3 слоя на пробирку) так, чтобы получить 10 экспериментальных групп слоев легких на одну морскую свинку.

"Положительная" контрольная группа слоев из легких стимулируется путем прибавления раствора овальбумина (0,1 мг/мл), чтобы начать анафилактическое высвобождение гистамина, и служит для определения максимального количества гистамина (100%), которое может высвободиться.

"Отрицательная" контрольная группа, не стимулируемая овальбумином, служит для определения количества гистамина, высвобождаемого естественным путем (спонтанное высвобождение).

В трех других группах слои из легких инкубируются при температуре 37 °C в течение 30 мин в растворе овальбумина в присутствии трех различных доз испытываемого соединения (одна доза на группу).

Чтобы обнаружить потенциализирующее влияние соединения по изобретению на ингибирование изопреналином высвобождения гистамина, три другие группы слоев из легких обрабатываются тем же самым способом, что и выше, но среда для инкубации содержит, помимо прочего, изопреналин с дозой  $10^{-7}$  моль/л. При этой дозе изопреналин ингибирует 30-40% высвобождения гистамина, что проверяется на контрольной группе, которая обрабатывается только одним изопреналином с этой дозой.

Кроме того, дополнительная контрольная группа, не стимулируемая овальбумином, используется для определения возможного спонтанного высвобождения гистамина под действием наибольшей дозы изучаемого соединения.

Для каждой группы гистамин высвобождаемый в инкубационную среду, количественно определяется методом спектрофлуориметрии (D.P. Evans et al. Life Sci. 12 (1973), 327-336).

Полученные результаты позволяют определить для каждого соединения минимальную ингибирующую дозу (МИД) (чистый эффект), т.е. дозу соединения, для которой количество высвобождаемого гистамина является меньшим, чем аналогичное количество для "положительной" контрольной группы, и для которой эта разница является статистически значимой, и минимальную потенциализирующую дозу (МПД), которая представляет собой дозу соединения, которая вызывает ингибирование, превышающее ингибирование от изопреналина с дозой  $10^{-7}$  моль/л.

В приведенной ниже табл. 8 даются минимальные ингибирующие дозы (МИД) и минимальные потенциализирующие дозы (МПД), выраженные в мкмоль/л, которые получены в этом тесте с соединениями по изобретению и с теофиллином в качестве вещества сравнения.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению являются намного более

1  
C  
3  
5  
3  
5  
5  
0  
2  
U

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
C  
1

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
0  
?

активными, чем теофиллин при ингибиции анафилактического высвобождения гистамина (чистый эффект), и обладают в то же самое время при небольших дозах потенциализирующим действием на ингибирующий эффект изопреналина, полученный при дозе  $10^{-7}$  моль/л.

6. Потенциализация миорелаксирующего действия изопреналина на подвздошной кишке морской свинки (см. R.A. Turner "Screening Methods in Pharmacology" Ed. Acad. Press. San Diego 1965, глава IV, с. 43-47).

Фрагменты продольных мышц подвздошной кишки морских свинок Dunkin-Hartley (от 250 до 500 г), подсоединенные к изометрическому указателю силы, погружаются в раствор Турова ( $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , pH 7,6; 5,6 ммоль/л глюкозы), насыщенный кислородом в результате прохождения газового потока (смесь: 95%  $\text{O}_2$  5%  $\text{CO}_2$ ), и натягиваются с силой 1 г. После стабилизации напряжения осуществляются последовательные циклы инъекций гистамина (дихлоргидрат гистамина с концентрацией 3,2 мкмоль/л) при помощи насоса для перфузии типа Брауна.

Каждый цикл инъекций включает 6 следующих последовательных фаз: фаза покоя (продолжительность 25 с), фаза инъекции гистамина (продолжительность 6 с), период сокращения мышц (продолжительность 24 с), первое промывание водой (продолжительность 25 с), период стабилизации, в ходе которого мышца возвращается к исходному напряжению (продолжительность 35 с), с последующим вторым промыванием водой (продолжительность 25 с).

Цикл ингибирования: когда последовательные сокращения, вызываемые инъекциями гистамина, становятся воспроизведимыми, то испытываемое соединение вводится немедленно после второго промывания. Сокращение, вызываемое последующей инъекцией гистамина, измеряется и сравнивается со средним значением трех предыдущих сокращений, вызванных повторяющимися инъекциями гистамина (контрольные сокращения). Исходя из полученного результата, рассчитывают процент ингибирования сокращений. Затем снова осуществляются несколько циклов инъекций гистамина до того момента, когда сокращения мышцы снова становятся воспроизведимыми; в этом случае мышца готова для испытания другого соединения.

Потенциализирующее действие соединения измеряется в ходе цикла, называемого "потенциализация", который включает при последовательных циклах ингибирования. В первом цикле ингибирования определяют процент ингибирования сокращения, полученный за счет инъекции одного изопреналина с дозой  $10^{-7}$  моль/л. При этой дозе процент ингибирования сокращения обычно составляет 10-25%. В ходе второго цикла ингибирования определяют процент ингибирования сокращения, полученный с испытываемым соединением, которое вводится одно при данной дозе. В третьем цикле ингибирования изопреналин и

испытываемое соединение вводятся одновременно, а процент ингибирования сокращения рассчитывается для использованной дозы изучаемого соединения. Те же самые эксперименты повторяются для каждой из доз изучаемых соединений.

Исходя из полученных результатов, определяют для каждого испытываемого соединения минимальную потенциализирующую дозу (МПД), которая соответствует дозе продукта, для которой ингибирование, полученное со смесью соединение+изопреналин, значительно превышает ( $p < 0,05$ ) сумму каждого из полученных ингибирований, когда соединение и изопреналин вводятся раздельно.

В приведенной ниже табл. 9 для соединений по изобретению в сравнении с теофиллином дается минимальная доза, выраженная в мкмоль/л, которая потенциализирует миорелаксирующее действие изопреналина, введенного с дозой  $10^{-7}$  моль/л.

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению являются намного более активными, чем теофиллин для потенциализации миорелаксирующего действия изопреналина.

7. Действия на полиморфоядерные нейтрофильные гранулоциты.

Полиморфоядерные нейтрофильные (ПМН) гранулоциты представляют собой клетки, которые мобилизуются в воспалительных процессах и которые могут стимулироваться различными веществами, такими как, например, формилметионил-лейцил-фенилаланин (ФМЛФ) или простагландины Е (РГЕ<sub>1</sub>). ПМН гранулоциты реагируют на эти внеклеточные стимуляции активацией метаболизма кислорода с выделением токсичных кислородсодержащих метаболитов.

Чрезмерная ответная реакция ПМН гранулоцитов может быть причиной болезненного воспаления и сопровождается также уменьшением содержания циклического аденоцимофосфата (цАМФ) в этих гранулоцитах. Отсюда следует, что соединения, которые ингибируют дыхательное давление ПМН гранулоцитов или которые увеличивают содержание цАМФ, могут рассматриваться в качестве очень важных для лечения артрита и астмы. Цель описанного ниже фармакологического испытания показать, что соединения по изобретению имеют двойной характер: с одной стороны, они ингибируют стимуляцию ПМН гранулоцитов, и, с другой стороны, они увеличивают содержание цАМФ в этих клетках.

Ингибирование стимуляции ПМН гранулоцитов.

Стимуляция ПМН гранулоцитов выявляется по хемилюминесценции, которая сопровождает активацию метаболизма кислорода, когда эти клетки стимулируются в присутствии люминола (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона).

ПМН гранулоциты из крыс ( $5 \cdot 10^6$ /мл) предварительно инкубируются в фосфатном буферном растворе (150 мкмоль/л, pH 7,4), содержащем люминол с концентрацией  $10^{-5}$  моль/л, в течение 15 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$ , потом в течение 5 мин в присутствии испытываемого соединения с

RU 2095353 C1

концентрацией  $10^{-6}$  моль/л.

Реакция стимуляции ПМН гранулоцитов инициируется прибавлением в указанную среду ФМЛФ с конечной концентрацией  $3.2 \cdot 10^{-7}$  моль/л. Люминесценция, которая обусловлена стимуляцией, измеряется при помощи люминометра LKB 1251 в соответствии с методом С. Dahlgren et O. Stendahl (Infection and Immunology 37 (1982), 34-39). Экспериментальный цикл длится 38 с. Реакция повторяется 9 раз для каждого изучаемого соединения, и рассчитывают среднее значение из полученных результатов.

В приведенной ниже табл. 10 для соединений по изобретению и для теофиллина (соединение сравнения) дается средний процент остаточной хемилюминесценции, рассчитанный по отношению к контрольному опыту, в ходе которого ПМН гранулоциты инкубируются и стимулируются посредством ФМЛФ в отсутствие испытываемого соединения (10% хемилюминесценции).

Из этой таблицы следует, что при концентрации  $10^{-6}$  моль/л, т.е. при концентрации, при которой испытывались все соединения по изобретению, теофиллин является полностью неактивным. С другой стороны, видно, что при этой концентрации соединения по изобретению вызывают значительное уменьшение хемилюминесценции и, следовательно, приводят к значительному ингибированию стимуляции ПМН гранулоцитов.

Кроме того, заметили, что нужна в 100 раз более высокая концентрация ( $10^{-4}$  моль/л) для получения эффекта, сравнимого с теофиллином (остаточная хемилюминесценция 65%).

Увеличение содержания цАМФ.

ПМН гранулоциты из крыс ( $10^7$  в 200 мкл) инкубируются в фосфатном буферном растворе (150 мкмоль/л, pH 7,4) при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 3 мин в присутствии испытываемого соединения с концентрацией  $3.2 \cdot 10^{-6}$  моль/л и PGE<sub>1</sub> с концентрацией  $10^{-6}$  моль/л. Затем реакция прекращается путем прибавления 1 мл пропанола. После центрифugирования с ускорением 15000  $\text{g}$  в течение 3 мин всплывшая фаза извлекается, выпаривается, а в остатке определяется количество цАМФ при помощи радиоиммунологического метода по способу, рекомендуемому поставщиком реагента, используемого для этой цели (Anursham).

Контрольный опыт осуществляется в тех же самых условиях, но в отсутствие испытываемого соединения.

В приведенной ниже табл. 11 даются количества цАМФ (выраженные в пмоль), полученные в ходе этих опытов, в сравнении с теофиллином, также используемым с концентрацией  $3.2 \cdot 10^{-6}$  моль/л.

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению являются более активными, чем теофиллин, и значительно увеличивают содержание цАМФ в ПМН гранулоцитах, стимулируемых посредством PGE<sub>1</sub>.

8. Токсичность.

Токсичность соединений по изобретению определялась для самцов мышей NMRI при помощи теста Ирвина (S. Irwin

Psychopharmacologia, 13 (1968), 222-257).

Увеличивающиеся дозы соединения, подлежащего испытанию, вводятся внутрибрюшинным путем группам из трех мышей до того момента, когда достигается смертельная доза (доза, вызывающая смерть двух животных из трех через 48 ч).

В приведенной ниже табл. 12 дается смертельная доза, наблюдаемая для соединения по изобретению. Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению являются очень мало токсичными в отличие от физостигмина.

9. Дозировка и введение.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, могут вводиться оральным, парентеральным или ректальным путем. Фармацевтические композиции, пригодные для орального введения, могут быть твердыми или жидкими, например в виде таблеток (с покрытием или без), пилюль, драже желатиновых капсул, растворов, сиропов и т.д. Аналогично композициями, пригодными для введения парентеральным путем, являются фармацевтические формы, известные для этого типа введения, например растворы, водные или масляные супензии или эмульсии.

Для введения ректальным путем композиции, содержащие соединения по изобретению, находятся обычно в виде свечей.

Такие фармацевтические формы, как инъекционные растворы, инъекционные супензии, таблетки, капли, свечи и т.д. приготавливаются в соответствии с методами, обычно используемыми фармацевтами.

Фармацевтические формы включают также композиции, которые позволяют высвобождать активный продукт постепенно. Смешивают соединения по изобретению с твердым или жидким носителем, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, и, в случае необходимости, с диспергирующим агентом, дезинтегрирующим агентом, стабилизатором и т.д. Можно туда прибавлять в случае необходимости подсплачивающие агенты, красители и т.д. Процентная доля активного продукта в фармацевтических композициях может варьироваться в очень широких пределах в зависимости от пациента и способа введения, в частности в зависимости от частоты введения.

Что касается дневной дозировки, то она может варьироваться в широком интервале единичных доз, например от 0,05 до 0,5 г активного продукта в зависимости от способа введения. Так например, она может быть от 0,1 до 0,5 г, предпочтительно 0,1 г, от одного до нескольких раз в день, когда соединение вводится в виде таблеток.

В качестве неограничивающего примера композиции, содержащей соединение с формулой 1, которая может быть введена оральным путем, ниже приводится рецептура для таблеток, мг:

Соединение 1 50

Метилцеллюлоза (Метоцель K4M) 200

Сухая лактоза 154

Аэросил 5

Безводная лимонная кислота 60

Тальк 11

Стеарат магния 20

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
5  
3  
C  
1

Ниже приведены рецептуры на таблетки и желатиновые капсулы для приема внутрь (орально).

Пример рецептуры 1. Композиция содержит, мас.

Соединение 1 10,0  
Метилцеллюлоза (Метоцель K4M) 40,0  
Лактоза сухая 30,8  
Аэрозил 1,0  
Безводная лимонная кислота 12,0  
Тальк 2,2  
Стеарат магния 4,0  
Всего 100,0

Пример рецептуры 2. Композиция содержит, мас.

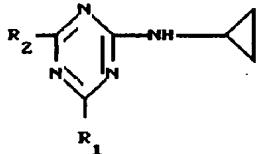
Соединение 1 73,5  
Лактоза сухая 26,2  
Стеарат магния 0,3  
Всего 100,0

Чтобы получить таблетку, смешивают различные ингредиенты, гомогенизируют смесь при комнатной температуре и прессуют полученную однородную смесь обычным способом.

Чтобы получить желатиновую капсулу, пропускают сухую лактозу и соединение 1 через сито 0,6 мм. Вводят смесь в планетарный смеситель и гомогенизируют смесь в течение 20 мин. Добавляют стеарат магния и гомогенизируют смесь еще в течение 5 мин. Наконец, наполняют пиллюю соответствующего размера требуемым количеством порошкообразной смеси.

### Формула изобретения:

1. Замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины общей формулы I



где R<sub>1</sub> C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-С-циклоалкил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-алкилом;

R<sub>2</sub> бис(2-гидроксиэтил)амино-, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-метокси-1-азетидинил, 3-оксо-1-азетидинил, морфолино-, 4-гидроксипиперидино, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S,S-диоксид-тиоморфолино-, 3-тиазолидинил, S-оксид-3-тиазолидинил, S,S-диоксид-3-тиазолидинил или 8-окса-3-азабицикло(3.2.1)окт-3-ил, их оптические изомеры, рацемические смеси или их соли присоединения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислот, проявляющие фармакологическую активность.

2. Соединения по п. 1, где R<sub>2</sub> морфолино-, тиоморфолино- или S,S-диоксид-тиоморфолинорадикал, и их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

3. Соединения по п.1, представляющие собой 2-циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

4. Соединения по п.1, представляющие

собой

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

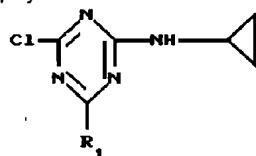
5. Соединения по п.1, представляющие собой 2-циклогутил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

10. Соединения по п.1, представляющие собой 2-циклогутил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

15. Соединения по п.1, представляющие собой 2-циклогутил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид и его соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами.

20. Соединения по п.1, представляющие собой 2-циклогутил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид и его соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами.

25. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п. 1, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию хлорциклогутиламино-1,3,5-триазин формулы II



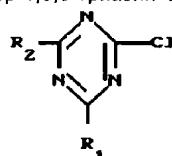
30. в которой R<sub>1</sub> имеет значение, указанное в п.1,

35. с амином формулы III  
R<sub>2</sub>H,

в которой R<sub>2</sub> имеет значение, указанное в п.1, и в случае необходимости превращают полученные

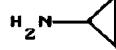
40. циклопропиламино-1,3,5-триазины формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

45. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п.1, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию хлор-1,3,5-триазин формулы IV



50. 50. в которой R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют значения, указанные в п.1,

55. с циклопропиламином формулы V

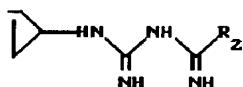


60. и, в случае необходимости, превращают полученные циклопропиламино-1,3,5-триазин формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

65. 10. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п.1, отличающийся тем, что N-циклогутиламино-1,3,5-триазин

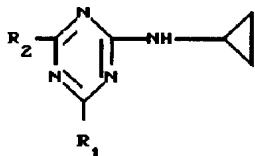
RU 2 0 9 5 3 5 3 C 1

формулы VI



где  $R_2$  имеет указанные значения,  
подвергают взаимодействию с алкиловым  
сложным эфиром общей формулы VII  
 $R_1\text{-COOAIK}$ ,  
где  $R_1$  имеет указанное значение;  
 $\text{Alk C}_1\text{C}_4\text{-алкильный радикал}$ ,  
и, в случае необходимости, превращают  
полученные замещенные  
циклогексиламино-1,3,5-триазины общей  
формулы I в их соли присоединения с  
нетоксичными фармацевтически  
приемлемыми кислотами.

11. Способ получения замещенных  
циклогексиламино-1,3,5-триазинов общей  
формулы I, где  $R_2$  радикал  
тиоморфолино-S-оксид,  
тиоморфолино-S,S-диоксид,  
3-тиазолидинил-S-оксид или  
3-тиазолидинил-S,S-диоксид, и их солей,  
определенных в п.1, отличающийся тем, что  
окисляют циклогексиламино-1,3,5-триазин  
общей формулы Ia



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

где  $R_1$  имеет указанные значения;  
 $R_2$  радикал тиоморфолино или  
3-тиазолидинила,  
и, в случае необходимости, превращают  
полученные таким путем  
циклогексиламино-1,3,5-триазины общей  
формулы I в их соли присоединения с  
нетоксичными фармацевтически  
приемлемыми кислотами.

12. Фармацевтическая композиция,  
обладающая фармакологической активностью  
в отношении мнемонических процессов, а  
также серотонергической,  
бронхоспазмолитической,

противовоспалительной и противоотечной  
активностью, активностью торможения  
анафилактического выделения гистамина,  
миорелаксантным действием изопреналина и  
торможением стимуляции нейрофибрильных  
полиморфоядерных гранулоцитов,  
включающая действующее начало и  
фармацевтически приемлемые эксципиенты,  
отличающаяся тем, что в качестве  
действующего начала она содержит  
замещенные  
циклогексиламино-1,3,5-триазина по пп.1 7  
или их фармацевтически приемлемые соли в  
эффективном количестве.

RU 2 0 9 5 3 5 3 C 1

### Таблица I

## 2,4-дихлор-6- $R_1$ -1,3,5-триазины

R <sub>1</sub>	Растворитель (I)	Растворитель (I)	T <sub>кпп</sub> °C/мбар	Выход (в %)
метил (3)	Et <sub>2</sub> O	толуол	80-82/16	40
н-пропил	Et <sub>2</sub> O	толуол	110/25	60
изопропил	Et <sub>2</sub> O	толуол	87/20	29
циклогексил	Et <sub>2</sub> O	бензол	-(4)	-
циклогексил	TГФ	толуол	-(4)	-
циклогексил	Et <sub>2</sub> O	бензол	135/13	25

$\text{Et}_2\text{O}$  : диэтиловый эфир;

ТГФ : тетрагидрофуран;

(1) : растворитель, используемый для получения магнийорганического соединения:

(1) : растворитель, используемый для получения магниорганического  
(2) : ароматический растворитель, используемый для диспергирования  
цианурилхлорида;

(3) -магнийорганическое соединение, полученное, исходя из метилиодида:

(3) магниорганическое соединение, полученное, исходя из метилиодида;  
(4) проходит реакцию, но выделяются газом, вогреваются; после пригревания

(4) : продукт реакции не выделяется путем перегонки : после прибавления магниево-органического соединения концентрируется вспенившееся смесь и выпадают

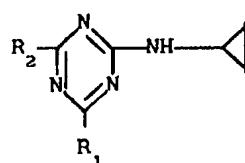
магнийорганического соединения концентрируют реакционную смесь и извлекают остаток безводным диэтиловым эфиром; фильтруют на нейтральном Декалите, выпаривают фильтрат и используют остаток таким, как он есть, на следующей стадии.

R U ? 0 9 5 3 5 3 C 1

R U 2 0 9 5 3 5 3 C 1

RU 2095353 C1

Таблица 2



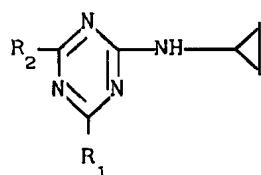
Соеди- нение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выхо- д (%)	T <sub>пл</sub> (°C)	Анализы	
					рассчитано %	найдено %
1	2	3	4	5	6	7
2	Этил	морфолино	61	152(1)	C H N Cl <sup>-</sup>	50,44 7,05 24,51 12,40
3	цикло- пропил	морфолино	67,4	183(1)	C H N Cl <sup>-</sup>	52,44 6,72 23,53 11,93
4	цикло- бутил	морфолино	80,7	119	C H N	61,09 7,64 25,82
5	н-про- пил	4-гидрок- сипиперидино	63,9	102	C H N	60,65 8,30 25,27
6	н-про- пил	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	68	124 (1)	C H N Cl <sup>-</sup>	49,13 7,56 22,05 11,18
7	цикло- пропил	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	30,8	94	C H N	55,91 7,53 25,09
8	цикло- пентил	морфолино	40	152(1)	C H N Cl <sup>-</sup>	55,30 7,33 21,50 10,90

(1) - хлоргидрат: полученный в результате прибавления одного эквивалента хлорово-  
до- родной кислоты в диэтиловом эфире к одному эквиваленту свободного основа-  
ния, растворенного в диэтиловом эфире.

RU 2095353 C1

Таблица 3

RU 2095353 C1



Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход (%)	T <sub>m</sub> (°C)	Анализы	
					рассчитано %	найдено %
1	2	3	4	5	6	7
10	этил	(2)	74	156-159 (1)	C 53,93 H 7,11 N 22,46 Cl 11,37	C 53,81 H 7,14 N 22,22 Cl 11,49
11	н-пропил	ОАБЦО	72	129-131 (1)	C 55,29 H 7,42 N 21,49 Cl 10,88	C 54,97 H 7,40 N 20,98 Cl 10,86
12	изопропил	ОАБЦО	59	149-153 (1)	C 55,29 H 7,42 N 21,49 Cl 10,88	C 55,10 H 7,39 N 21,25 Cl 10,92
13	циклогексил	3-НО-1-тидинил	30,4	111	C 58,30 H 6,88 N 28,34	C 58,42 H 6,84 N 28,20
14	циклогексил	3-CH <sub>3</sub> O-1-азетидинил	47,3	64	C 59,77 H 7,28 N 26,82	C 60,05 H 7,30 N 26,50
15	н-пропил	3-НО-1-азетидинил	46,4	76	C 57,83 H 7,63 N 28,11	C 57,64 H 7,66 N 27,99
16	циклогексил	ОАБЦО	35	177	C 55,64 H 6,80 N 21,64	C 55,59 H 6,84 N 21,40
17	циклогексил	3-оксо-1-азетидинил	17,1	192-194 (1)	C 51,15 H 5,68 N 24,87	C 50,36 H 5,74 N 24,30

(1) - хлоргидрат;

(2) - ОАБЦО = 8-окса-3-азабицикло (3,2,1) окт-3-ил.

RU 2095353 C1

Таблица 4

Соединение	Доза (Мг/кг)	Обучение		Закрепление памяти							
		Среднее число ошибок		Группа 2				Группа 3			
		группа 1	группа 2	0	4	24	28	0	4	24	28
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	3,0	3,7	1,4	3,7	18,1	19,7	34,3	19,2	42,	77,2	114,6
3	1,0	3,2	2,7	5,3	7,3	11,2	14,5	7,9	818,9	24,3	36,5
4	1,0	3,0	1,9	5,6	6,7	20,7	17,5	6,5	35,5	105,0	121,0
5	2,8	3,9	1,9	4,5	13,1	20,9	61,3	12,3	44,5	91,5	106,6
6	2,8	3,3	2,3	5,1	7,9	8,6	21,0	14,5	34,2	35,9	73,3
7	3,2	3,4	2,5	3,1	5,5	6,4	12,1	5,3	11,7	24,8	28,7
8	2,8	2,0	1,9	3,7	18,5	38,5	59,6	9,8	34,5	94,0	133,0
9	3,0	2,8	2,9	5,2	4,7	25,4	69,6	3,6	17,3	38,1	65,2
10	3,1	2,7	1,4	2,7	24,1	27,1	52,3	5,7	20,3	78,9	142,0
11	3,3	3,1	1,8	4,2	7,3	5,3	10,3	10,7	21,4	58,6	93,2
12	1,0	2,6	1,7	3,2	20,9	40,6	41,1	3,6	18,0	51,1	94,5
13	2,5	2,3	2,1	5,0	8,9	19,7	34,9	7,7	55,3	92,5	99,0
14	2,6	2,3	1,5	5,3	7,1	21,3	67,7	11,7	36,3	73,9	139,0
15	2,5	2,3	1,9	5,1	12,1	22,7	59,7	9,8	19,5	94,3	112,7
16	3,25	2,5	2,2	6,2	10,3	29,1	34,3	11,3	35,1	118,5	101,1
физостигмин	0,4	2,6	2,3	1,7	1,4	6,9	21,3	1,9	17,8	56,2	53,4

Таблица 5

## Поведение "дрожание мокрой собаки"

Соединение	Доза (мг/кг)	Среднее число сотрясений
1	2	3
1	1,0	7,8±1,6
2	1,0	10,0±3,5
3	0,3	5,1±1,0
	1,0	11,9±2,7
4	2,8	10,6±4,3
5	2,8	8,4±1,6
6	1,0	1,9±0,5
	3,2	3,6±1,1
7	2,8	7,9±1,8
10	3,1	16,3±3,8
11	1,1	4,3±1,4
12	3,2	16,3±4,2
13	2,5	5,6±1,8
14	0,8	2,1±0,7
16	1,0	10,6±1,8
17	2,8	10,5±2,9
18	0,88	10,6±3,0
19	0,94	16,0±2,7
20	0,99	13,6±2,3
21	2,63	5,0±2,0
22	0,95	8,1±1,7
23	0,89	10,1±3,0
24	2,75	6,1±2,3
25	1,0	19,6±5,0
26	1,15	11,8±4,3
5-ГТФ/карбидопа (1)	100,0	4,7±1,5
	200,0	19,6±3,0

RU 2 0 9 5 3 5 3 C 1

(1) - животные предварительно обрабатываются ингибитором периферийной декарбоксилазы,  $\alpha$ -метилдопагидразином или карбидопой (25 мг/кг, внутрибрюшинным путем за 30 минут до 5-ГТФ); измерения проводятся спустя 90-120 минут после внутрибрюшинного введения 5-ГТФ.

RU 2 0 9 5 3 5 3 C 1

Таблица 6

## Бронхоспазмолитическая активность

Соединение	Доза ( $D_{1/2}$ в мкмоль/кг)		
	Серотонин	Гистамин	Ацетилхолин
1	0,01	0,01	0,1
2	0,5	0,3	0,5
3	0,1	0,03	0,07
4	0,03	0,004	0,03
5	0,1	0,06	0,1
6	0,1	0,1	0,3
7	0,4	0,2	0,7
8	0,3	0,1	0,2
9	1,0	0,4	2,1
10	0,3	0,1	0,5
11	0,1	0,1	0,09
12	0,06	0,04	0,2
13	0,6	0,1	1,3
14	0,2	0,09	0,5
15	0,2	0,08	0,3
16	0,009	0,009	0,05
17	0,2	0,1	0,2
18	-	0,003	-
19	0,04	0,02	0,1
20	0,4	0,03	0,1
24	-	0,04	-
26	-	0,03	-
теофиллин	4,6	5,6	10,0

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

Таблица 7

## Противовоспалительная и противоотечная активность

Соединение	Доза ( $DL_{50}$ в мгмоль/кг)	
	3 часа	5 часов
1	2	3
1	4,0	2,0
2	2,3	0,7
3	0,8	0,4
4	9,0	10,0
5	3,1	27,0
6	12,0	9,0
7	7,7	11,0
8	4,0	4,0
9	3,4	4,4
11	0,5	0,4
12	2,5	3,0
13	9,0	4,0
14	16,0	12,0
15	39,0	4,0
16	1,5	2,0
17	1,0	1,0
18	1,0	1,0
19	0,02	0,02
20	1,0	0,5
теофиллин	18,0	10,0

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

РУ 2095353 С1

Таблица 8

## Ингибирование анафилактического высвобождения гистамина

Соединение	Минимальная ингибирующая доза (в мкмоль/л)	Минимальная потенциализирующая доза (в мкмоль/л)
1	2	3
1	0,1	0,32
2	1,0	3,2
3	0,032	0,032
4	0,32	0,1
5	0,32	3,2
6	1,0	1,0
7	0,32	1,0
8	1,0	10,0
9	3,2	3,2
10	3,2	0,32
11	1,0	0,32
12	0,1	0,1
13	1,0	1,0
14	1,0	0,32
15	10,0	3,2
16	0,1	0,032
17	3,2	1,0
18	0,1	1,0
19	1,0	0,1
20	1,0	0,32
21	0,1	0,32
22	0,1	0,032
24	0,032	0,32
25	0,032	0,032
26	1	0,32
теофиллин	100,0	1000,0

РУ 2095353 С1

R U 2 0 9 5 3 5 3 C 1

Таблица 9

Потенциализация миорелаксирующего действия изопреналина  
на подвздошной кишке морской свинки

Соединение	Минимальная потенциализирующая доза (в мгмоль/л)
1	2
1	0,032
2	1,0
3	0,032
4	0,032
5	1,0
6	1,0
7	0,32
9	10,0
10	1,0
11	0,032
12	0,01
13	1,0
14	1,0
15	3,2
16	0,032
17	0,32
18	0,1
19	0,32
20	0,1
теофиллин	1000,0

Таблица 10

Ингибирование стимуляции ПМН гранулоцитов

Соединение ( $10^{-6}$ моль/л)	Остаточная хемилюминесценция (в %)
1	147
2	68
3	39
4	45
5	74
6	55
7	54
8	82
9	82
10	56
11	44
12	36
13	79
14	51
15	70
16	42
теофиллин	100

R U 2 0 9 5 3 5 3 C 1

RU 2095353 C1

Таблица 11

Соединение	Количество полученного цАМФ (в пикомоль для $10^7$ клеток)
1	2
1	21,0
3	23,2
4	17,7
5	11,6
6	14,6
7	15,8
11	16,2
12	16,8
теофиллин	5,0
свидетель	4,3

Таблица 12

Соединение	Смертельная доза (в мг/кг)
1	898
2	285
3	297,8
4	165
5	277,4
6	635,6
7	279,3
8	326
9	297,8
10	311,8
11	325,8
12	325,8
13	247,3
14	156,8
15	498
16	194
17	281,5
19	175,6
20	185
21	263
22	295
23	156
24	825
25	99,7
26	201,5
физостигмин	0,82

RU 2095353 C1